

BM

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés ügyszám: 3631/91  
(22) A bejelentés napja: 1991. 11. 21.

(11) Lajstromszám:

210 679 B

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C 07 D 471/04  
A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1993. 07. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1995. 06. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Domány György 15%, Budapest (HU)  
dr. Szporny László 6%, Budapest (HU)  
dr. Hegedűs Béla 3%, Budapest (HU)  
dr. Matuz Judit 10%, Budapest (HU)  
Bihari Mária 3%, Budapest (HU)  
dr. Schön István 13%, Budapest (HU)  
Bartáné dr. Szalai Gizella 13%, Budapest (HU)  
Ezer Elemér 20%, Budapest (HU)  
dr. Sággy Katalin 10%, Budapest (HU)  
dr. Hajós György 4%, Budapest (HU)  
ifj. dr. Szántay Csaba 3%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest  
(HU)

(54)

## Eljárás új tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

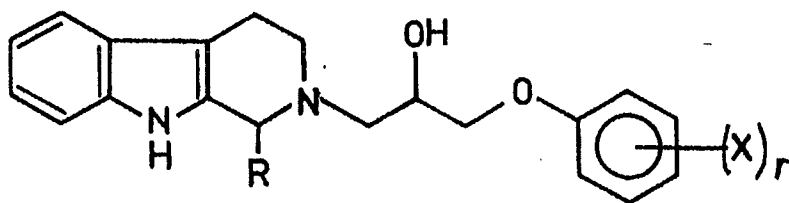
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új  
tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok – ahol

R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fe-  
nil- vagy benzilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

n jelentése egész szám, melynek értéke 1–5 –  
és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóik elő-  
állítására.

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyü-  
letek gyomorsavszekréció-gátló hatásúak.



(1)

A leírás terjedelme: 4 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 210 679 B

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok – ahol

R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

n jelentése egész szám, melynek értéke 1–5 –

és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására oly módon, hogy valamely (II) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékokat – ahol R jelentése a fenti – vagy savaddíciós sóját, ez utóbbi esetben bázisfelszabadítás után, valamilyen (III) általános képletű epoxid vegyülettel – ahol X és n jelentése a fenti – reagáltatunk valamilyen szerves aprotikus vagy dipoláris-aprotikus oldószerben és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű új vegyületek jelentős farmakológiai hatással, főként gyomorsavszekréció-gátló és szövetvédő hatással bírnak, így a találmány oltalmi körébe tartozik az (I) vegyületeket vagy sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is.

Az irodalomban ismertek az (I) általános képletű vegyületekhez szerkezetileg hasonló vegyületek. Így például az Indian Journal of Chemistry közleményében [Sect. B. 1989. 28B (4), 333–337] 2-acil-3-karboxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékokról számolnak be, melyek között vannak fekélygátló hatásúak. A 262 100 számú csehszlovák szabadalmi leírás ugyancsak a kettes pozícióban acilezett 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-vegyületeket ismertet fekélygátló hatással.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületeket a következő irodalmakban ismertettek szerint állíthatjuk elő: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 63, 2102–2111, 2245–2248 (1930), valamint 67, 2031–2035 (1934); 6 512 087 számú holland szabadalmi leírás; Justus Liebig's Annalen der Chemie 520, 107–123, (1935). A (III) általános képletű epoxid vegyületek részint kereskedelmi termékek, részint az 1 069 344 számú angol szabadalmi leírás ismerteti azokat.

Az (I) általános képletű vegyületek gyomorsavszekréció-gátló hatását a Shay-módszerrel [Gastroenterology, 5, 43–61 (1945)] vizsgáltuk. A vizsgálat abban állt, hogy 120–150 g-os, nőstény H-Wistar patkányokat 24 órán át éhezettünk rácsos ketrecben. Az állatok vizet kaptak. Ezután enyhe éter narkózisban az állatok pylorusát lekötöttük. A vizsgálandó vegyületeket műtét közben kapták az állatok. Négy óra múlva az állatokat éter narkózissal megöltük. A gyomor kivétele után a gyomortartalom térfogatát és pH-ját lemértük. Az esetek egy részében a sósavtartalmat titrálással határoztuk meg.

A vegyületcsalád egyik leghatásosabb képviselője, az 1. példa szerint előállított  $(\pm)$ -2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol ED<sub>50</sub> értéke a fenti modellen 24,1 mg/kg p. o. Összehasonlításként megadjuk, hogy a világ jelenleg egyik legnagyobb forgalmú fekélygátlója, a cimetidin, azaz az 1-ciano-2-metil-3-[(5-metil-imidazol-4-

il>-metil)-tio]-etil]-guanidin ED<sub>50</sub> értéke ugyanezen a teszten 50 mg/kg p. o.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékokat valamilyen aprotikus szerves oldószerben, így például valamilyen klórozott szénhidrogénben, aromás szénhidrogénben; vagy valamilyen dipoláris-aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban valamilyen (III) általános képletű epoxid vegyülettel reagáltatunk. Az addíciós reakciót az alkalmazott oldószer forráshőmérsékletén hajtjuk végre. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követjük, a reakcióidő az alkalmazott oldószertől függően 1–30 óra lehet.

A reakció lejátszódása után a kapott (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben átkristályosítással vagy oszlopkromatográfiával tisztítjuk, vagy ismert módon valamilyen gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk. A sóképzést ismert módon, valamilyen közömbös szerves oldószerben, például valamilyen 1–3 szénatomos alkoholban, vagy acetonban, vagy halogénezett szénhidrogénekben, például kloroformban, vagy ezek elegyében hajtjuk végre, úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületet a fenti oldószerek valamelyikében oldjuk, majd az oldathoz addig adagoljuk a megfelelő savat, míg az elegy kémhatása enyhén savassá válik (körülbelül pH: 5–6 értékig). A sóképzést végezhetjük úgy is, hogy az oldathoz a számított mennyiségű kívánt savnak a fenti oldószerek valamelyikében készített oldatát adjuk. Ezután a kívánt savaddíciós só a reakcióelegyből valamilyen alkalmas módon, például szűréssel elkülönítjük.

Az R<sub>2</sub> helyén hidrogénatomtól eltérő szubsztituens viselő (II) általános képletű vegyületek és az (III) általános képletű vegyületek racém vagy tiszta enantiomer formában léteznek. Így, minthogy a reakcióban két aszimmetriacentrum kialakulására van lehetőség, a kapott (I) általános képletű vegyületek a kiindulási anyagok milyenségétől függően optikailag aktív vegyületek vagy diasztereomer keverékek lehetnek. Az R helyén hidrogénatomot viselő (II) általános képletű vegyületekből kiindulva, s azokat racém vagy optikailag aktív (III) epoxid vegyületekkel reagáltatva (I) vegyületekhez juthatunk.

A hatóanyagot a gyógyszeriparban szokásos, parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, nem toxikus, iners az ilyen készítményekben használatos szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. Hordozóanyagként például vizet, zselatint, tejcukrot, keményítőt, pektint, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoróolaj, olíva olaj stb. alkalmazhatunk. A hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, például szilárd (gömbölyített vagy szögletes tableta, drázsé, kapszula, mint amilyen a kemény zselatin kapszula, pirula, kúp stb.) vagy folyékony (például olajos vagy vizes oldat, szuszpenzió, emulzió, szirup, lágy zselatin kapszula, injekciós oldat vagy szuszpenzió stb.) alak-

ban készíthetjük ki. A szilárd vivőanyag mennyisége széles határok között változhat, előnyösen körülbelül 25 mg és 1 g közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószerket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószerket, az ozmózis nyomás beállítására szolgáló sókat, puffereket, fzesítőszereket, illatanyagokat stb. is tartalmazhatnak. A készítmények továbbá adott esetben más gyógyászati értékes ismert vegyületeket is tartalmazhatnak anélkül, hogy színergetikus hatás lépne fel. A készítményt előnyösen olyan dózisegységekben készíthetjük el, amely megfelel a kívánt beadási módnak. A gyógyászati készítményeket a szokásos módszerekkel készíthetjük el, melyek magukban foglalják például az alkotórészeknek a megfelelő készítményekké alakításához szükséges szitálását, keverését, granulálását és préselését vagy feloldását. A készítményeket további szokásos gyógyszeripari műveleteknek vethetjük alá (például sterilizés).

Az alábbi következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

(±)-2-[3-(Pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I)-R = H, X = fluoratom, n = 5]

6,88 g (0,040 mol) 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol és 8,2 ml (0,042 mol) (±)-1,2-epoxi-3-pentafluor-fenoxi-propánt 120 ml kloroformban 22 órán át forralunk, majd a hűtés után kivált csapadékot szűrjük, kloroformmal mossuk, levegőn szárítjuk.

Termelés: 5,62 g (34%)

Olvadáspont: 185–186 °C.

#### 2. példa

(±)-2-[3-Fenoxi-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = H, R = H]

6,9 g (0,04 mol) 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol és 8 ml (0,06 mol) (±)-1,2-epoxi-3-fenoxi-propánt 40 ml dimetil-formamidban forralunk 1 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradék olajat 80 ml etilacetátból átkristályosítjuk.

Termelés: 4,31 g (33,5%)

Olvadáspont: 168–169 °C (etil-acetát).

Az 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol helyett (±)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol helyett reagáltatva a fenti körülmények között, az 1-metil-2-[3-fenoxi-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol kapjuk diasztereomer keverékként, melyet sósavas só formájában izolálunk.

Olvadáspont: 150–152 °C (acetonitril).

#### 3. példa

1-Benzil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5, R = benzil]

2,62 g (0,010 mol) (±)-1-benzil-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol és 4 ml (0,024 mol) (±)-1,2-epoxi-

3-(pentafluor-fenoxi)-propánt 50 ml toluolban forralunk 30 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot n-hexánnal eldörzsöljük, szűrjük, n-hexánnal mossuk, levegőn szárítjuk.

Termelés: 4,82 g (96%)

Olvadáspont: 123–124 °C.

#### 4. példa

(±)-2-[3-(4-Klór-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = klóratom, n = 1, R = H]

3,44 g (0,020 mol) 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol 3,4 ml (0,022 mol) (±)-1,2-epoxi-3-(4-klór-fenoxi)-propánnal 60 ml toluolban forralunk 5 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöljük, szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk, levegőn szárítjuk. A kapott nyers terméket (4,84 g) szilikagél oszlopon, diklór-metán/metanol = 9:1 elegyben kromatografáljuk.

Termelés: 1,86 g (26%)

Olvadáspont: 160–161 °C.

A fenti eljárással megfelelő 1-szubsztituált-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4]indol-származékot és 1,2-epoxi-3-(szubsztituált-fenoxi)-propán-származékot reagáltatva kapjuk az alábbi vegyületeket (zárójelben megadjuk a reakcióhoz használt oldószert, és az oszlopkromatografáláshoz használt oldószert, vagy oldószerkeveréket):

(±)-2-[3-(4-bróm-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = brómatom, n = 1] (kloroform; kloroform/metanol = 9:1)

Olvadáspont: 177–178 °C.

(±)-2-[3-(4-fluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = fluoratom, n = 1] (kloroform; kloroform/metanol = 9:1)

Olvadáspont: 174–175 °C.

1-metil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5] (kloroform; kloroform/metanol = 95:5)

Olvadáspont: 133–134 °C.

1-propil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5] (toluol; etil-acetát)

Olvadáspont 121–122 °C.

1-fenil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5] (toluol; etil-acetát)

Olvadáspont: 138–139 °C.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

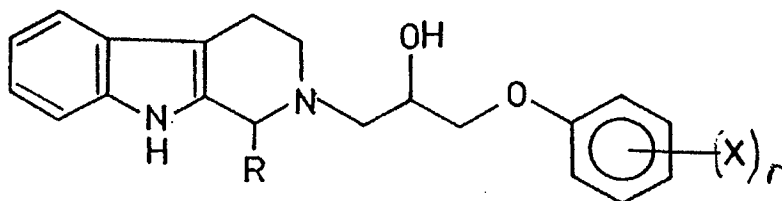
- Eljárás (I) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok – ahol  
R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,  
X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,  
n jelentése egész szám, melynek értéke 1–5 –  
és gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóik előál-

lítására *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékot – ahol R jelentése a fenti – vagy savaddíciós sóját, ez utóbbi esetben bázisfelszabadítás után, valamilyen (III) általános képletű epoxid vegyülettel – ahol X és n

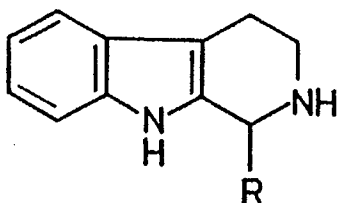
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját valamilyen szerves aprotikus vagy dipolá-

ros-aprotikus oldószerben, az alkalmazott oldószer forráshőmérsékletén hajtjuk végre.

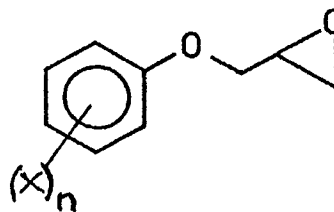
3. Eljárás hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati lag alkalmazható savaddíciós sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R, X és n jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszeriparban szokásos hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(I)



(II)



(III)